



# Prevalence and Clinical Determinants of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Atrial Fibrillation Before Pulmonary Vein Isolation

著者	錦井 牧子
発行年	2017
その他のタイトル	電氣的肺静脈隔離術前の心房細動患者における左心耳内血栓の有病率と臨床的規定因子
学位授与大学	筑波大学 (University of Tsukuba)
学位授与年度	2016
報告番号	12102甲第8256号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2241/00147917">http://hdl.handle.net/2241/00147917</a>

氏 名	錦井 牧子
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	博甲第 8256 号
学位授与年月	平成 29 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科
学位論文題目	Prevalence and Clinical Determinants of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Atrial Fibrillation Before Pulmonary Vein Isolation. (電氣的肺静脈隔離術前の心房細動患者における左心耳内血栓の有病率と臨床的規定因子)
主 査	筑波大学教授 博士（医学） 堀米 仁志
副 査	筑波大学教授 医学博士 久賀 圭祐
副 査	筑波大学講師 博士（医学） 榎本 佳治
副 査	筑波大学助教 博士（医学） 大井 雄一

## 論文の内容の要旨

錦井牧子氏の博士学位論文は、電氣的肺静脈隔離術前の心房細動患者における左心耳内血栓の有病率と臨床的規定因子を解析し、それに基づいて新しい左心耳内血栓予測スコアを確立し、その臨床的有用性を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

### (背景と目的)

心房細動は成人においてもっとも一般的で有病率の高い不整脈の一つであり、加齢とともに増加するため、高齢者社会では特に重要な疾患である。日本におけるその頻度はおよそ 100 万人(人口の 0.8%)に達している。心房細動患者では左心耳内に血栓が形成され、脳血栓塞栓症を来す頻度が洞調律者に比べて 10 倍に達するため、その予防、早期発見はもっとも重要である。左心耳内血栓の検出には経食道心エコー法がもっとも鋭敏であるが、侵襲を伴う検査であるため、従来、低侵襲で心房細動患者の脳塞栓リスクを評価できる CHADS<sub>2</sub> スコアやその改定版である CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコアが汎用されてきた。しかし、これらのスコアが低値で低リスクと判定された患者のなかにも、一定数の脳血栓塞栓症患者がいるため、これらのスコアの限界も指摘されていた。以上の背景に基づいて、著者は、左心耳内血栓を生じる心房細動患者の臨床的特徴を解析し、従来の上記スコアよりも高い精度で左心耳内血栓を予測できる臨床的指標を確立することを目的としている。

### (対象)

2008 年 5 月～2012 年 5 月に、筑波大学附属病院においてワルファリンによる抗凝固療法を施行されているカテーテル治療前の心房細動患者で、経食道心エコーを同院で施行された連続 622 例中、除外基準を含む症例を除いた 543 例を対象としている。(除外基準:CHADS<sub>2</sub> スコア、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコア算出不可例、抗凝固療法未施行例、僧帽弁疾患、画像不鮮明例、経食道心エコー未施行例、血液透析施行例)

## (方法)

著者は、はじめに患者背景の収集と血液検査を行い、経食道心エコーをカテーテル治療前48時間以内に施行している。ワルファリンによる抗凝固療法の効果は本研究では重要な情報であるため、最大で過去3年分のPT-INRのデータが収集されている。対象を経食道心エコー法によって判定された左心耳内血栓の有無によって2群に分け、血栓形成に関与する因子を多重ロジスティック回帰分析し、オッズ比を求めるとともに、多変量解析の結果をもとに、新たな左心耳内血栓の予測スコアを作成している。

## (結果)

全対象患者543例中38例(6.4%)に左心耳内血栓が検出された。また、低CHADS<sub>2</sub>スコア338例中7例(2.1%)、低CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコア例226例中4例(1.8%)に左心耳内血栓が検出され、これらのスコアのみでは、左心耳内血栓を予測しきれない心房細動患者が実際にいることを示したことになる。つづいて全患者を対象として行った多変量解析により、著者は次に述べる左心耳内血栓発生のリスク因子を同定した。すなわち、左房容積の増加( $\geq 50$  mL)(OR=8.68)、左室駆出率の低下(<56%)(OR=4.88)、および血漿BNP高値(>75 pg/ml)(OR=6.22)である。著者はこれらの結果をもとに、下記の新しい左心耳内血栓の予測スコアを提案している。

左心耳内血栓の予測スコア =  $2 \times (\text{左房容積} \geq 50 \text{ mL}) + 1 \times (\text{左室駆出率} < 56\%) + 1 \times (\text{BNP} > 75 \text{ pg/ml})$

この予測式によれば、スコア $\leq 1$ では左心耳内血栓例は1例もなかった。全患者中、スコア=2では3例(8.6%)、スコア=3では14例(40%)、スコア=4では18例(51.4%)に血栓がみられ、スコアの上昇とともに血栓合併率も上昇していた。全体での左心耳内血栓予測の感度は100%、特異度は37%であった。また、特記すべきは、従来のCHADS<sub>2</sub>スコアやCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScが低値にもかかわらず左心耳内血栓があった例は、今回の新しい予測スコアではいずれも $\geq 2$ で血栓が予測されたことである。

## (考察)

著者は、上記の結果をもとに本研究の成果を以下のように総括している。すなわち、1) ワルファリンによる抗凝固療法が行われている心房細動患者の6.4%に左心耳内血栓が認められた。2) 従来から用いられているCHADS<sub>2</sub>スコアやCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアも左心耳内血栓の頻度と相関した。3) CHADS<sub>2</sub>スコアが0であれば左心耳内血栓を伴った症例はないと予測されるが、同スコアが低値の症例では血栓が存在する可能性がある。4) 左房容積の増加( $\geq 50$  mL)、左室駆出率の低下(<56%)、および血漿BNP高値(>75 pg/ml)は左心耳内血栓予測の独立因子であった。5) これらの因子をもとに作成した新しいスコアリングシステムで、スコア $\leq 1$ であれば左心耳内血栓はないと予測できる。

## 審査の結果の要旨

### (批評)

本研究で評価される点は、1) 高齢者社会で今後も増えることが予想されている心房細動患者を対象として、もっとも重大な合併症である左心耳内血栓による脳血栓塞栓症を研究テーマとしていること。2) その左心耳内血栓を、臨床的指標を用いて非侵襲的に予測することを目的としたこと。3) 実際に本研究で同定された左心耳内血栓の独立因子から導き出した予測スコアを用いることにより、従来のCHADS<sub>2</sub>スコアよりも良好な感度で血栓を予測できる可能性を示したことである。この左心耳内血栓予測スコア $\geq 2$ を目安として経食道心エコー検査を適用することは、心房細動患者の負担軽減と、重篤な合併症である脳血栓塞栓症の予防に有益であると考えられる。

平成29年1月19日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。